

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
 (A n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction).

2 509 725

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 81 13791

(54) (Hydroxyalkyl)phénylsulfures, leurs procédés de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 149/36; A 61 K 31/10.

(22) Date de dépôt..... 15 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 21-1-1983.

(71) Déposant : CHOAY SA. — FR.

(72) Invention de : Jean-Paul Fournier et Philippe Loiseau.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud,
 84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

BEST AVAILABLE COPY

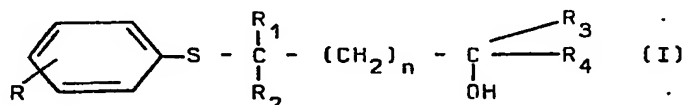
(HYDROXYALKYL)PHENYLSULFURES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION
ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

L'invention a pour objet de nouveaux composés.
présentant une structure de base du type (hydroxyalkyl)
phénylsulfure.

L'invention vise également des procédés de pré-
5 paration de ces composés, ainsi que leur application à ti-
tre de substance active pour la préparation de médicaments
présentant notamment des propriétés normolipémiantes.

L'invention concerne des composés caractérisés
en ce qu'ils répondent à la formule suivante :

10



dans laquelle :

15 - n vaut 1 ou 2 ;

lorsque n vaut 1, R représente un hydrogène ou un halogène,
notamment le chlore ou le brome ;

lorsque n vaut 2, R représente un hydrogène ou un halogène,
notamment le chlore ou le brome ou un radical alcoyle ayant

20 de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un radical méthyle ;

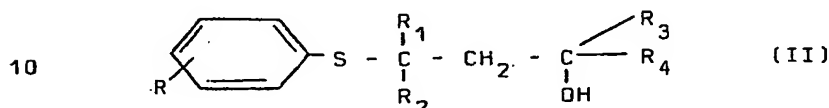
- R₁ représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes
de carbone, de préférence un radical méthyle ou aryle,
le cas échéant substitué, notamment par un groupe alcoyle
ou alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préfé-
25 rence méthyle ou méthoxyle ;

- R₂ représente un hydrogène ou un radical alcoyle ayant
de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence un radical
méthyle ;

30 - R₃ et R₄ indépendamment l'un de l'autre, représentent un
atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 ato-
mes de carbone, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
ou un radical phényle, le cas échéant substitué, notam-
ment par un groupe alcoyle ou alcoyle ayant de 1 à 5
atomes de carbone, notamment méthyle ou méthoxyle ;

ainsi que leurs esters correspondants, lipophiles, hydrolysables par l'organisme humain et physiologiquement acceptables.

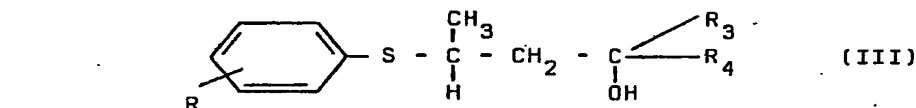
Un groupe préféré de composés conformes à l'invention est constitué par ceux de formule générale (I), dans laquelle n vaut 1 et qui peuvent être représentés par la formule suivante :



dans laquelle :

- R représente un hydrogène ou un halogène, notamment le chlore ou le brome ;
- 15 - R₁ représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ou aryle, le cas échéant substitué, notamment par un groupe alcoyle ou alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence méthyle ou méthoxyle ;
- 20 - R₂ représente un hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ;
- R₃ et R₄ indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 25 - ou un radical phényle, le cas échéant substitué, notamment par un groupe alcoyle ou alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment méthyle ou méthoxyle.

Dans une famille préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule suivante :

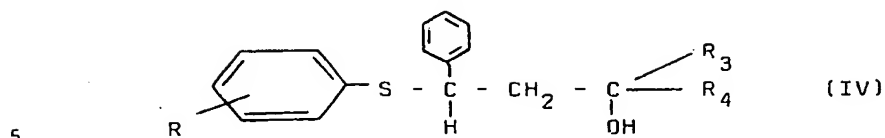


35 R, R₃ et R₄ ayant les significations ci-dessus indiquées.

Dans encore une autre famille préférée, les

3

composés selon l'invention répondent à la formule suivante :

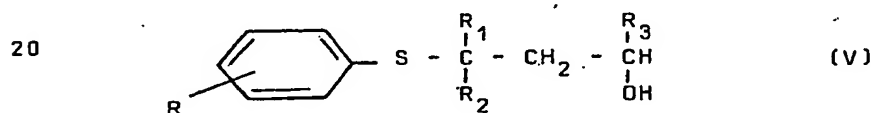


R, R₃ et R₄ ayant les significations ci-dessus indiquées.

Une autre famille de composés préférés conformes à l'invention est constituée par ceux de formule (I), (II) (III) ou (IV) dans lesquels R₃ et R₄ ont les significations ci-dessus indiquées, mais à l'exception de l'hydrogène, tant pour R₃ que pour R₄. Ces composés sont des alcools tertiaires.

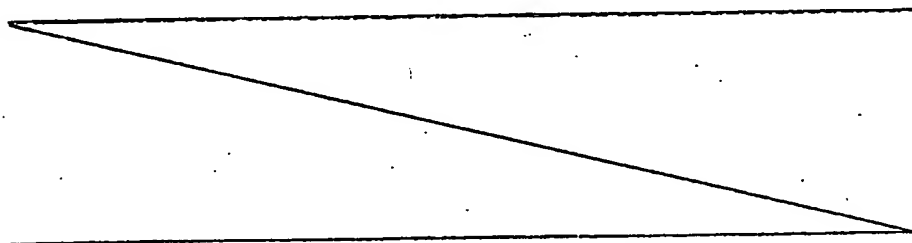
Une autre famille préférée de composés selon l'invention est constituée par ceux de formule (I), (II), (III) ou (IV), dans lesquelles au moins l'un des radicaux R₃ ou R₄ représente l'hydrogène.

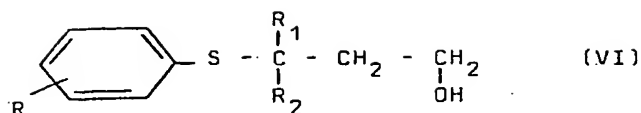
Une autre famille de composés préférés conformes à l'invention est constituée par ceux de formule (V) :






dans laquelle R₃ a la signification indiquée ci-dessus, sauf l'hydrogène. Ces composés sont des alcools secondaires.

25 Une autre famille de composés préférés conformes à l'invention est constituée par les composés de formule (I), (II), (III) ou (IV) dans lesquelles R₃ et R₄ représentent simultanément l'hydrogène. Ces composés sont des alcools primaires répondant à la formule suivante :

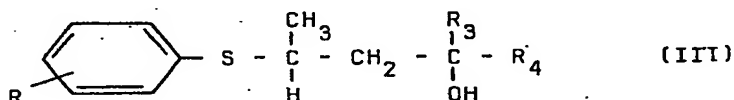




5 Une autre famille de composés préférés conform-
mes à l'invention est constituée par ceux répondant à la
formule générale (I), (II), (III) ou (IV) et dans lesquelles les radicaux
 R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre et pouvant être iden-
tiques ou différents, sont choisis dans le groupe compre-
10 nant : H, CH_3 , $n\text{C}_3\text{H}_7$, $i\text{C}_3\text{H}_7$, C_2H_5 , , , 

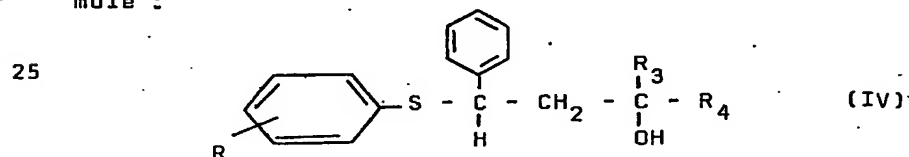
en particulier m-méthyl-phényle et m-méthoxy-phényle.

Une autre famille de composés préférés confor-
mes à l'invention est constituée par les composés de for-
15 mule :



20 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou de brome.

Une autre famille de composés préférés confor-
mes à l'invention est constituée par les composés de for-
mule :

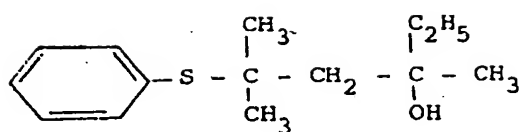


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un ato-
me de chlore.

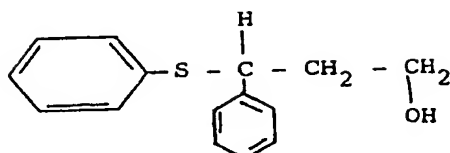
30 L'invention concerne également les isomères op-
tiques des composés de formule (I) ou (II), lorsque l'un au moins
des deux atomes de carbone portant les substituants, R_1 et
 R_2 d'une part, et R_3 et R_4 , d'autre part, sont asymétri-
ques.

35 Les composés particulièrement préférés selon
l'invention sont ceux de formule :

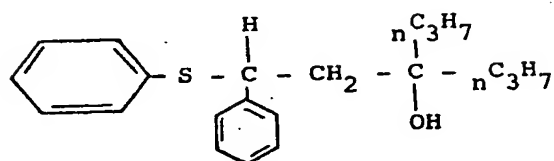
		<u>Numéro du composé</u>
$\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$		706
$\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		707
$\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		708
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		515
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		516
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		511
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{nC}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$		512

Numéro du composé

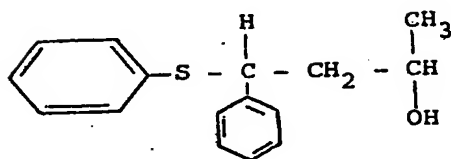
575



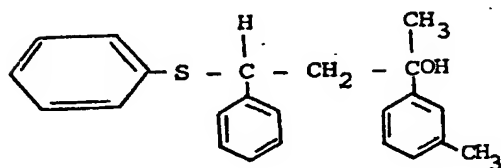
702



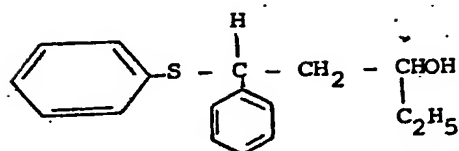
510



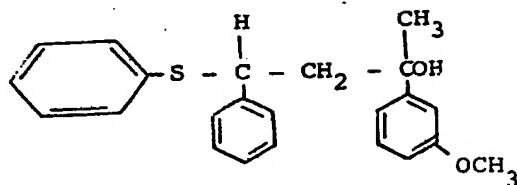
514



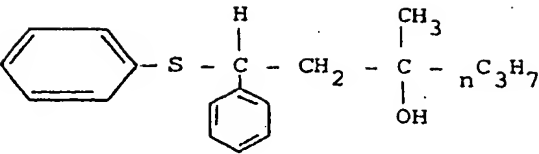
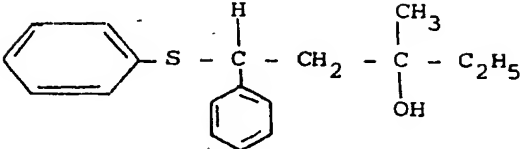
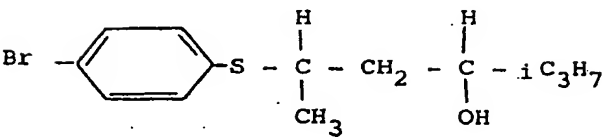
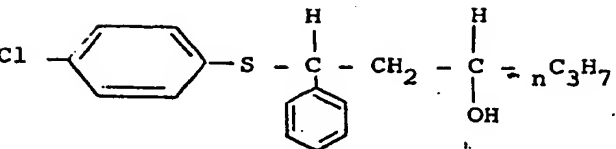
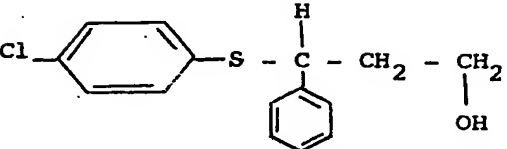
573



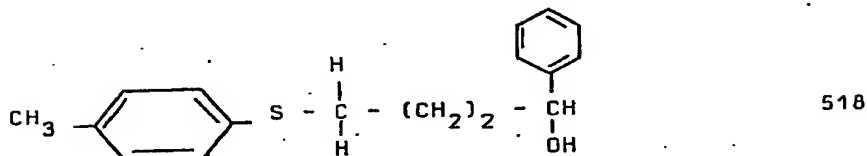
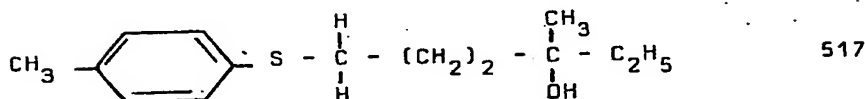
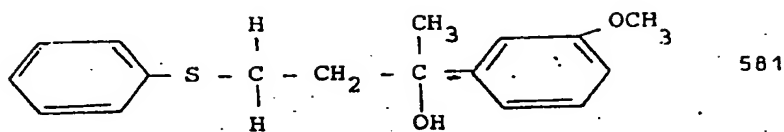
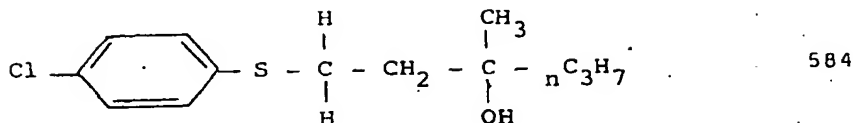
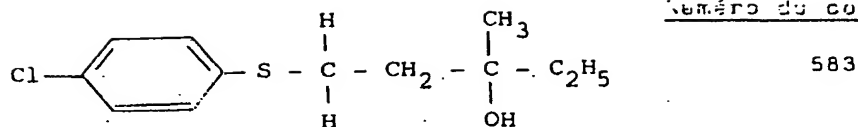
513



574

		Numéro du composé	
		570	
		569	
		709	
		705	
		715	

Les activités illustrées plus loin par des résultats d'essais, que possèdent les produits selon l'invention sont d'autant plus remarquables que la plupart des produits dans lesquels R_1 et R_2 sont tous deux l'hydrogène, se sont révélés pratiquement inactifs. A cet égard, les composés suivants constituent des exceptions notoires :



Ces composés -également actifs- sont par conséquent considérés comme faisant partie de la présente invention.

L'invention concerne également les esters obtenus par des procédés classiques, à partir des alcools de formule (I) et des alcools n° 581, 583, 584, 517 et 518 envisagés ci-dessus, à l'aide d'un acide, notamment d'un acide tel qu'il conduise à des esters hydrolysables par l'organisme humain, physiologiquement acceptables et lipophiles.

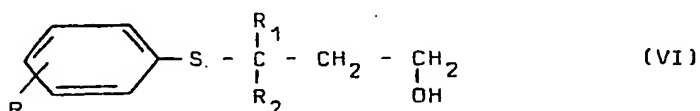
Ces esters conformes à l'invention sont avantageusement obtenus à partir d'acides organiques tels que l'acide acétique, propionique, cyclopentyl propionique, hexahydrobenzoïque, enanthique, succinique, pivalique, cette liste n'étant

pas limitative.

OBTENTION DES ALCOOLS CONFORMES A L'INVENTION, DE FORMULE (I), DANS LAQUELLE n VAUT 1

Obtention des alcools primaires de formule suivante :

5

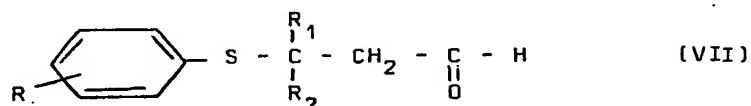


Les alcools primaires conformes à l'invention peuvent être obtenus par réduction :

10

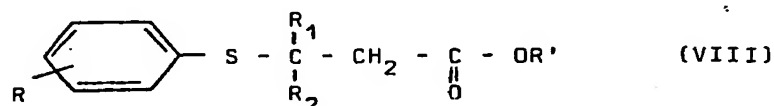
- soit d'un aldéhyde de formule (VII) :

15



- soit un ester de formule (VIII) :

20



dans lesquelles :

- R, R₁ et R₂ ont les significations ci-dessus indiquées ;
- R' représente un radical alcoyle ayant, par exemple, de 1 à 5 atomes de carbone.

25

En ce qui concerne R', il est à noter qu'il peut avoir toute signification compatible avec la capacité de l'ester correspondant, à subir une réduction conduisant à l'alcool primaire correspondant.

30

La réduction de l'aldéhyde ou de l'ester est effectuée soit par hydrogénation catalytique, notamment en utilisant un catalyseur tel que le platine, soit par voie chimique, en présence d'un composé réducteur, de préférence au sein d'un solvant, compatible avec le composé réducteur et à la température de reflux de ce dernier. A titre de couples préférés de composés réducteur-solvant, on mentionnera les suivants :

35

- borohydrure de sodium, en solution dans un alcool en C2-C4, notamment l'éthanol ;

- borohydrure de sodium, chlorure de lithium dans le diglyme ;

- diborane dans le tétrahydrofuranne ;

- bis 3-méthyl 2-butylborane dans le tétrahydrofuranne ;

- triméthoxyaluminohydrure de lithium dans le tétrahydrofuranne ;

- tri-terbutyloxyaluminohydrure de lithium dans le tétrahydrofuranne ;

- hydrure double de lithium et d'aluminium dans l'éther.

On peut notamment avoir recours à la technique suivante, indiquée à titre d'exemple et telle qu'elle a été appliquée à la fabrication des composés "alcools primaires" selon l'invention.

A une solution de 0,01 mole de l'aldéhyde de formule (VI) dans de l'éthanol, est ajouté environ 0,02 mole de borohydrure.

On porte le mélange à ébullition à reflux pendant environ une heure trentè.

Après refroidissement, le milieu est acidifié au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique normal (environ 30 cm³), puis est extrait par un solvant non miscible à l'eau, tel que le chloroforme (2 extractions d'environ 30 cm³).

La phase organique obtenue est ensuite séchée par exemple sur du sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne telle qu'une colonne d'alumine neutre, à l'aide d'un éluant constitué notamment par un mélange hexane/chloroforme.

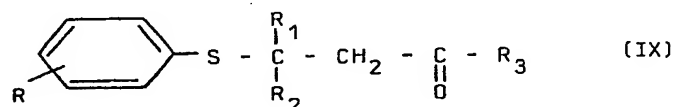
Obtention des alcools secondaires de formule suivante :



Les alcools secondaires conformes à l'invention peuvent être obtenus :

- soit par action, sur un aldéhyde de formule (VII), d'un organomagnésien de formule R_3MgX , dans lequel R_3 a la signification correspondant à celle du produit de formule (IV) désirée ;
- soit par action d'un organomagnésien R_3MgX sur un ester de formule (VIII) ;
- soit par réduction d'une cétone de formule (IX) :

10



dans laquelle :

- 15 - R, R_1, R_2, R_3 ont les significations ci-dessus indiquées.

Les réactions avec le composé organomagnésien choisi, soit de l'aldéhyde, soit de l'ester, sont en général effectuées au sein d'un solvant anhydre inerte compatible avec l'organomagnésien choisi, de préférence à

20 reflux.

A titre indicatif, les molécules selon l'invention consistant en des alcools secondaires du type susdit, ont été obtenues en ayant recours au mode opératoire suivant.

- 25 On verse goutte à goutte une solution de l'organomagnésien R_3MgX , notamment dans du tétrahydrofurane, dans une solution de l'aldéhyde de formule (VII), de préférence dans le même solvant (notamment à raison de 0,015 mole d'organomagnésien pour 0,01 mole d'aldéhyde).

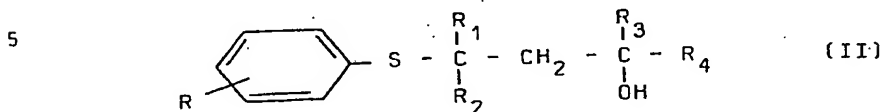
- 30 Le mélange est ensuite porté à ébullition à reflux pendant environ une heure.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité comme précédemment pour la synthèse des alcools primaires.

- 35 Lorsqu'on réalise la réduction d'une cétone, on peut avoir recours aux mêmes techniques que celles

envisagées plus haut pour l'obtention des alcools primaires, par réduction d'un aldéhyde de formule (VII).

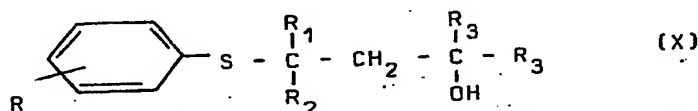
Obtention des alcools tertiaires de formule suivante :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, à l'exception tant pour R₃ que pour R₄ de l'hydrogène.

10 Les alcools tertiaires conformes à l'invention peuvent être obtenus par action d'un organomagnésien R₄MgX sur une cétone de formule (IX) en appliquant le même type de procédé que celui qui permet d'accéder aux alcools secondaires, à partir des aldéhydes de formule (VII).

Lorsqu'on veut obtenir un alcool tertiaire dont les radicaux R₃ et R₄ sont identiques, c'est-à-dire de formule (X) suivante :



on peut également avoir recours à un ester de formule (VIII) sur lequel on fait réagir environ 2 moles de magnésien R₃MgX.

On a rassemblé dans le tableau suivant les alcools primaires, secondaires et tertiaires obtenus par les procédés indiqués ci-dessus.

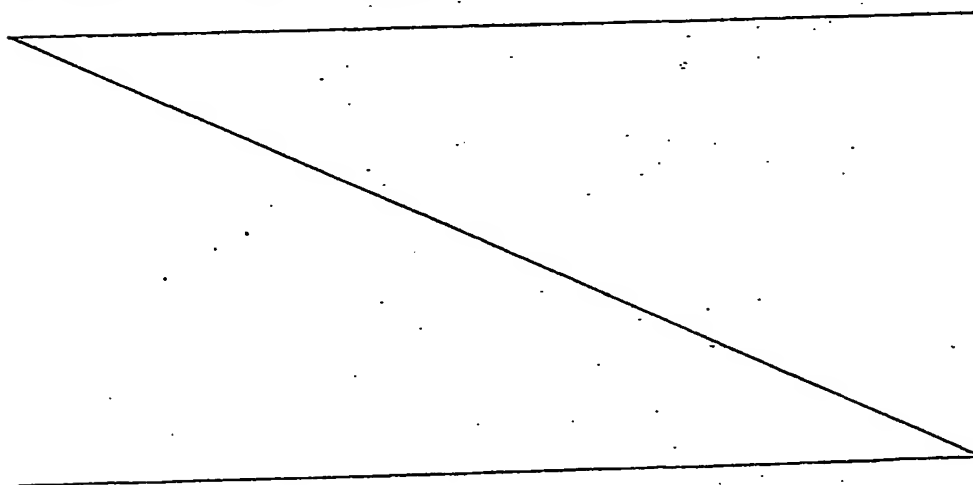


TABLEAU I




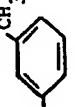



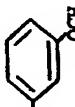










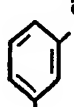




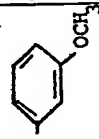










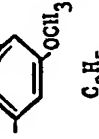


N° du composé	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Form. brute	/P.M.	²⁰ n _D	Rdt. %
706		H	CH ₃	H	H	C ₁₀ H ₁₃ Br OS	261,2	1,600	76
707		H	CH ₃	H	CH ₃	C ₁₁ H ₁₅ Br OS	275,3	1,59	85
708		H	CH ₃	H		C ₁₇ H ₁₉ Br OS	351,3	1,582	82
515		H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₈ OS	210,3	1,539	83
516		H	CH ₃	H	CH ₃	C ₁₁ H ₁₆ OS	196,3	1,556	82
511		H	CH ₃	H		C ₁₇ H ₂₀ O ₂ S	288,4	1,557	93
512		H	CH ₃	H	C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₀ OS	224,3	1,544	89
575		CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₂ OS	238,4	1,547	95
702		H		H	H	C ₁₅ H ₁₆ OS	244,4	1,586	90
510		H		C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₂₈ OS	328,5	1,570	97
514		H		H	CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ OS	258,4	1,592	98
573		H		CH ₃		C ₂₃ H ₂₄ OS	348,5	1,600	90

TABLEAU I (suite)

N° du composé	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Forme brute	P.M.	n _D ²⁰	Rdt. %
513		H		H	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₀ OS	272,4	1,570	95
574		H		CH ₃		C ₂₃ H ₂₄ O ₂ S	364,5	1,606	91
570		H		CH ₃	C ₃ H ₇	C ₁₉ H ₂₄ OS	300,4	1,575	95
569		H		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₂ OS	286,2	1,580	93
709		H	CH ₃	H	C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₉ Br OS	303,2	1,586	90
705		H		H	C ₃ H ₇	C ₁₈ H ₂₁ Cl OS	320,8	1,600	82
715		H		H	H	C ₁₅ H ₁₅ Cl OS	278,8	1,620	91
501		H	"	C ¹³		C ₁₇ H ₂₀ O ₂ S	288,4	1,584	92
583		H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₇ ClOS	244,6	1,563	96
584		H	H	CH ₃	nC ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₉ ClOS	258,6	1,559	94

Obtention des matières premières / (oxo-3-alkyl) phényl-sulfures / utilisées dans le procédé d'obtention des alcools primaires, secondaires et tertiaires de formule (I) dans laquelle n vaut 1

5 On décrit ci-après un mode de préparation permettant d'accéder aux susdites matières premières.

Le thiophénol de formule :



dans lequel R a l'une des significations ci-dessus indiquées, à raison par exemple d'environ 0,1 mole est mis en solution dans un alcool présentant de 1 à 4 atomes de carbone, notamment l'isopropanol (par exemple environ 50 cm³). Y sont ajoutés un aldéhyde, une cétone ou un ester (α,β) éthylénique en léger excès par rapport au thiophénol, par exemple environ 0,12 mole en présence d'une trace de sodium.

20 A titre d'aldéhyde (α,β) éthylénique, on peut utiliser par exemple l'acroléine, le crotonaldéhyde ou le cinnamaldéhyde.

A titre de cétone (α,β) éthylénique, on peut utiliser par exemple la méthyl-vinylcétone, l'éthylvinylcétone, la méthyl-4 pentène-3-one-2 ou la benzalacétone.

25 Le mélange est porté pendant une durée de 10 à 20 heures (notamment environ 12 heures) à ébullition à reflux, sous un gaz inerte, notamment l'azote, pour éviter l'oxydation du thiophénate formé.

Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite, puis distillée pour obtenir les oxo-3 alkylphényl sulfures.

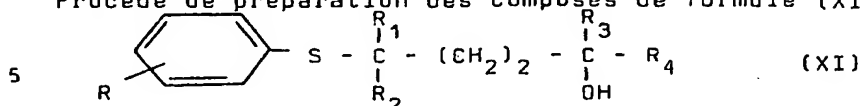
30 Dans le tableau suivant, sont rassemblés un certain nombre d'exemples concernant des esters et des aldéhydes (α,β) éthyléniques obtenus par le procédé ci-dessus.

TABLEAU II

Formule développée du composé	Formule brute	Poids moléculaire	Point d'ébullition (°C)	Rendement (%)
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{H} \quad *$	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$	180,3	103 sous 0,3 mm Hg	76
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{S} - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$	286,4	200 sous 20 mm Hg	21
$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{H}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClOS}$	214,7	150 sous 1 mm Hg	65
$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{H}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClOS}$	276,8	170 sous 0,7 mm Hg	42
$\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{S} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{H}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrOS}$	259,2	160 sous 2 mm Hg	76
* Ce composé est décrit dans le brevet allemand n° 850 704 et les Chemical Abstracts 1958, tome 52, 15 5651 (Chemische Werk Hülz A. G.)				

OBTENTION DES ALCOOLS CONFORMES A L'INVENTION, DE FORMULE
(I) DANS LAQUELLE n VAUT 2

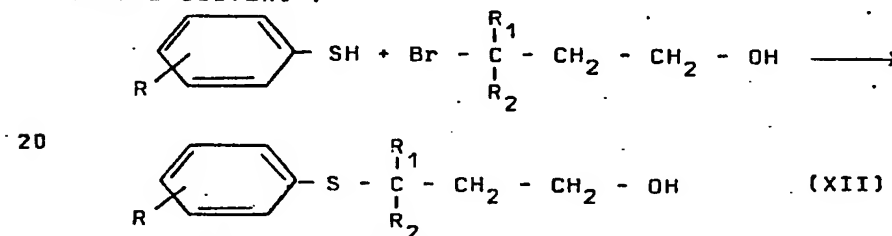
Procédé de préparation des composés de formule (XI) :



La préparation des composés de formule (XI)
peut s'effectuer comme suit.

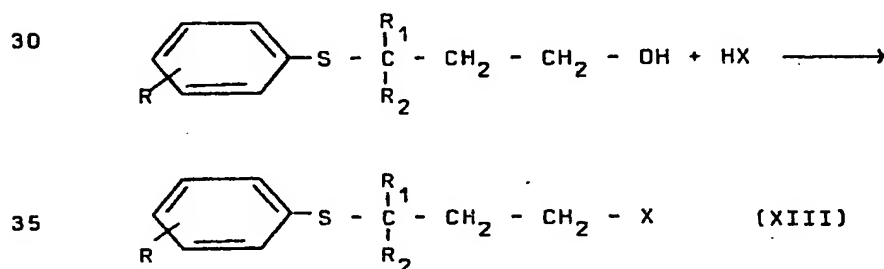
Première étape : Préparation des (hydroxy-3 alkyl)arylsulfure:

10 La condensation d'un thiophénol avec un hydroxy-3 halogéno 1 alcane (de 3 à 10 atomes de carbone), de préférence un hydroxy-3 bromo-1 alcane ou un hydroxy-3 chloro-1 alcane, en présence d'une base forte telle que l'éthylate de sodium, le méthylate de sodium, un amidure, NaOH, conduit à un (hydroxy-3 alkyl)arylsulfure selon le
15 schéma suivant :



Deuxième étape : Préparation des (halogéno-3 alkyl)arylsulfures

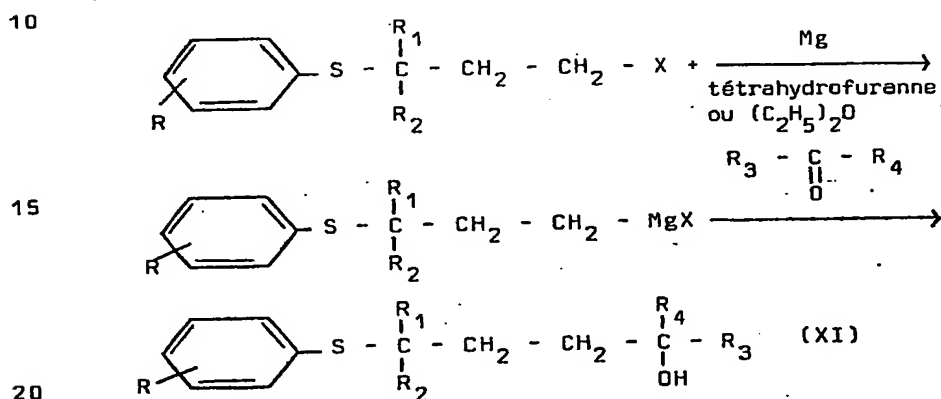
L'(hydroxy-3 alkyl)arylsulfure obtenu à l'étape 1 est traité par un agent halogénant tel qu'un acide halogéné HX, X représentant de préférence Br ou Cl, pour donner un (halogéno-3 alkyl)arylsulfure selon l'équation suivante :



A titre d'agent halogénant, on peut également utiliser tout agent classique d'halogénéation susceptible de substituer l'hydroxyle d'un alcool primaire par un atome d'halogène. A titre d'exemple, on peut citer le chlorure de thionyle.

5 Troisième étape : Préparation des composés de formule (XI)

L'[(halogéno-3 alkyl)arylsulfure est transformé en organomagnésien, puis est traité par un aldéhyde ou une cétone pour conduire à un (hydroxy-4 alkyl)arylsulfure selon l'équation :

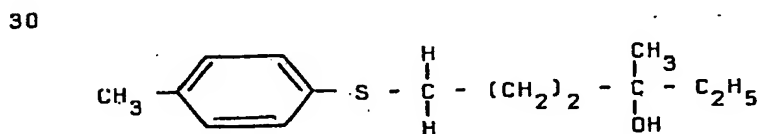


Lorsque $\text{R}_3 - \text{C} - \text{R}_4$ représente $\text{H} - \text{C} - \text{H}$, l'alcool obtenu est primaire.

Lorsque $\text{R}_3 - \text{C} - \text{R}_4$ est un aldéhyde, l'alcool obtenu est secondaire.

25 Lorsque $\text{R}_3 - \text{C} - \text{R}_4$ est une cétone, l'alcool obtenu est tertiaire.

EXEMPLE 1 - Synthèse de l'[(hydroxy-4 méthyl-4 hexyl) (méthyl-4' phényl)sulfure de formule (composé n° 517) :



35 Première étape :

A une solution d'éthylate de sodium (0,25 mole de

sodium dans 100 ml d'éthanol), on ajoute 0,2 mole de méthyl-4 thiophénol, puis goutte à goutte 0,22 mole de bromo-3 propanal-1 en opérant sous un gaz inerte tel que l'azote.

Une fois l'addition terminée, le mélange est versé
5 sur de la glace pilée, puis une extraction par le dichlorométhane est effectuée.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée, évaporée, puis le résidu est distillé sous pression réduite.

10

Rendement : 64 %

Point d'ébullition : 128°C (sous 0,3 mm Hg)

Spectre IR : OH 3 340 cm^{-1} entre lames de NaCl

A l'issue de cette étape, le produit obtenu est :
1' (hydroxy-3 propyl) (méthyl-4' phényl) sulfure.

15 Deuxième étape :

A 0,2 mole d' (hydroxy-3 propyl) (méthyl-4' phényl) sulfure, sont ajoutés 100 ml d'acide bromhydrique à 40 %, en présence d'une trace d'acide sulfurique.

Le mélange est porté deux heures à reflux. Le
20 milieu est ensuite refroidit, puis extrait au chloroforme. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée.

Le résidu est distillé sous pression réduite.

Rendement : 75 %

Point d'ébullition : 106°C (sous 0,1 mm Hg)

25

Le produit obtenu à la suite de cette étape est
le (bromo-3 propyl) (méthyl-4' phényl) sulfure.

Troisième étape :

A 0,01 mole de (bromo-3 propyl) (méthyl-4' phényl) sulfure, sont ajoutés (en léger excès par rapport à cette
30 quantité) 0,012 mole de magnésien, puis 50 ml de tétrahydrofuranne.

Le mélange est porté à reflux jusqu'à dissolution. Il est refroidit, puis 0,02 mole de méthyléthylcétone sont ajoutés lentement. La solution est portée à reflux deux heures,
35 puis est refroidie, acidifiée par HCl 1/10 et on extrait par du dichlorométhane.

La phase organique est lavée, séchée, évaporée, puis le résidu est distillé à la pompe à palette.

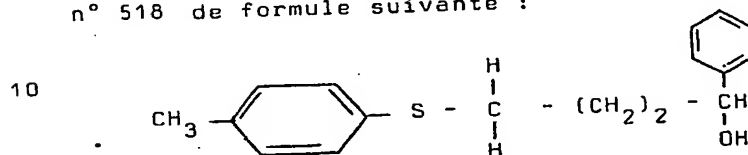
Rendement : 90 %

Point d'ébullition : 120°C (sous 0,4 mm Hg)

5 Spectre IR : OH 3 450 cm^{-1} entre lames de NaCl

EXEMPLE 2

On a préparé de façon semblable le composé n° 518 de formule suivante :



Point d'ébullition : 134°C (sous 0,2 mm Hg)

15 Les médicaments selon l'invention présentent un ensemble de propriétés pharmacologiques et thérapeutiques qui en font des composés de grande valeur.

Les propriétés les plus remarquables se manifestent dans le domaine des troubles de la lipidémie. Les médicaments selon l'invention sont particulièrement utiles à titre de normolipémiants pour le traitement de troubles tels que l'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie.

ACTIVITE NORMOLIPEMIANTE

25 L'activité normolipémiante des (phénylalkyl)sulfures conformes à l'invention a été étudié chez le rat rendu hyperlipidémique par injection de produit commercialisé sous la désignation TRITON WR 1339 par la Société SERVA, Heidelberg, RFA.

Matériel et méthode utilisés

30 Les essais ont été effectués chez le rat Wistar mâle EOPS d'un poids corporel de 175 à 200 g en provenance du CERJ (53680 LE GENEST). Après au moins huit jours d'acclimatation à l'animalerie du laboratoire, les rats sont soumis à un jeûne pendant les 18 heures qui précèdent les essais. Le TRITON WR 1339 en solution aqueuse à 10 p. 100 est injecté par voie intra-veineuse (200 mg/kg) à l'instant

35 zéro. Dix minutes plus tard, les phénylsulfures selon

l'invention sont administrés par voie digestive (tubage
gastrique), à la dose unique de 250 mg/kg à raison de
1 cm³ pour 100 g de poids corporel, dans une suspension
aqueuse à 3 p. 100 en gomme arabique. Le clofibrate est
5 étudié dans les mêmes conditions, la dose de 250 mg/kg étant
la dose liminaire active pour ce produit de référence vis-
à-vis du test au TRITON. 6 heures après l'instant zéro,
les animaux sont anesthésiés à l'éther et leur sang est
prélevé à l'aorte abdominale sur tube sec. Le sérum est
10 séparé par centrifugation à 2 500 tours par minute, pendant
20 minutes à 4°C.

Selon ce protocole, on a étudié un certain nombre
de phénylsulfures sur des lots d'au moins 5 rats, compara-
tivement à des animaux sains ou hyperlipidémiques traités
15 au clofibrate.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau III
ci-après, relatif aux résultats moyens des divers essais
pour les lots témoins sains, témoins TRITON et témoins
clofibrate (c'est-à-dire des lots de 45 rats).

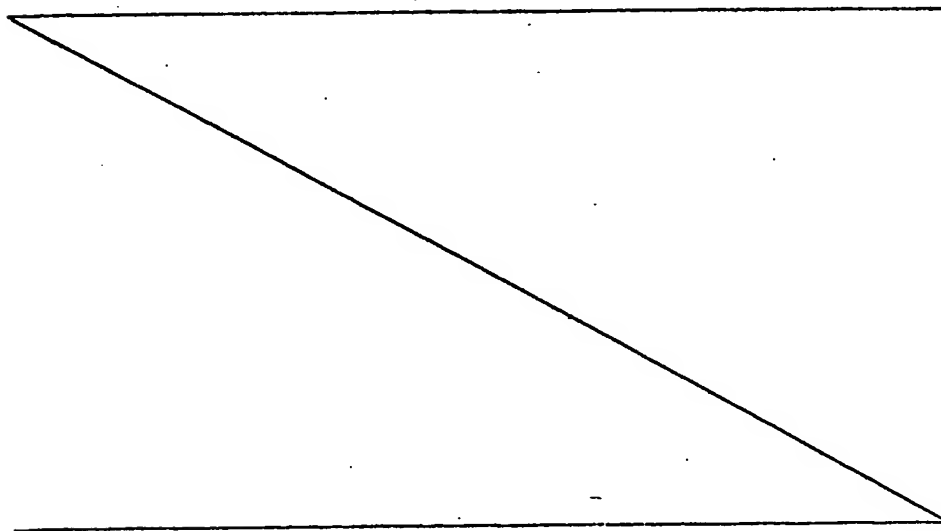


TABLEAU III

LOTS	Lipides Totaux g/l	Cholestérol Total g/l	Cholestérol Estérifié g/l	Triglycérides g/l
TEMOINS SAINS	5,07 ± 0,43	0,47 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,82 ± 0,08
TEMOINS TRITON	12,71 ± 0,52	1,22 ± 0,05	0,68 ± 0,05	5,06 ± 0,28
CLOFIBRATE	10,30 ± 0,52	1,07 ± 0,05	0,58 ± 0,04	3,72 ± 0,26

L'étude statistique a été réalisée en comparant les moyennes par le test "t" de Student Fischer, après vérification de l'égalité des variances par le test F de Snedecor. Il existe une différence significative (p \leq 0,001) entre les témoins sains et les animaux hyperlipidémiques traités ou non pour tous les paramètres mesurés. Il en est de même pour les deux lots TRITON, le clofibrate abaissant significativement la lipidémie et la cholestérolémie (p \leq 0,01) ainsi que les triglycérides (p \leq 0,001).

Les pourcentages de diminution des paramètres lipidémiques calculés par rapport aux lots témoins TRITON WR 1339 correspondants sont présentés dans le tableau IV dans lequel la première colonne concerne les résultats relatifs au cholestérol total, la deuxième colonne le cholestérol estérifié et la troisième colonne les triglycérides.

L'analyse statistique fait apparaître que plusieurs dérivés de l'invention ont une activité supérieure à celle du clofibrate dans au moins l'un des tests sus-mentionnés. On peut notamment distinguer :

- des hypocholestérolémiants supérieurs au clofibrate, il s'agit des composés n° 510, 570, 513 et 514 ;
- des hypotriglycéridémiants supérieurs au clofibrate, il s'agit des composés n° 575, 581, 573, 705, 715, 707, 708 ;
- des composés très actifs sur le cholestérol et triglycérides, il s'agit des composés n° 583 et 584.

24
TABLEAU IV

N° du composé	Cholestérol total	Cholestérol estérifié	Triglycérides
706	0	- 3,5	- 15,8
707	- 13,2	- 15,5	- 30,1 *
708	- 4,7	0	- 38,8 **
515	- 9,7	- 37,3 *	0
516	- 12,4	- 22,0	0
511	- 15,2	- 44,1 *	0
512	- 19,3	- 20,3	0
575	- 11,9	- 6,5	- 72,1 **
702	- 15,9	- 29,2	- 20,9
510	- 39,3 **	- 54,2 *	- 17,7
514	- 35,9 **	- 33,9 *	0
573	- 1,0	- 4,8	- 30,1 *
513	- 24,1 *	- 35,6 *	0
574	- 2,7	- 29,6	- 6,2
570	- 24,0 *	- 37,8 *	0
569	- 7,9	- 16,1	- 9,2
709	- 7,8	- 29,3	- 24,7
705	0	- 10,3	- 36,7 *
715	0	0	- 52,9 **
581	- 22,2	0	- 67,6 **
583	- 29,6 *	- 41,9 *	- 49,2 *
584	- 40,7 **	- 48,8 **	- 55,9 **

* $p \leq 0,05$

** $p \leq 0,01$

Les médicaments selon l'invention sont avantageusement utilisés à titre de principe actif dans le traitement de certaines maladies du métabolisme des lipides qui sont à la base des manifestations de l'athérosclérose et dont on sait qu'elle correspond à un déséquilibre des lipoprotéines plasmatiques.

Les médicaments selon l'invention sont dépourvus de toxicité.

Le rapport dose active/dose toxique peut être comparé favorablement à celui des substances connues présentant des propriétés de même nature, notamment le clofibrate.

En plus, des substances actives constituées par les composés de formule (I), les médicaments selon l'invention peuvent contenir d'autres substances actives compatibles avec les premières.

Dans ces médicaments selon l'invention, les substances actives sont associées, dans la mesure où cela est nécessaire, avec des excipients et adjuvants traditionnels destinés à faciliter et à améliorer leur utilisation, leur conservation, etc.

En particulier, les substances actives sont associées aux excipients solides ou liquides facilitant leur administration en fonction de la voie d'introduction.

De façon générale, il est avantageux d'avoir recours aux esters des composés de formule (I), car ils ont un caractère de lipophilie plus marqué que les alcools correspondants, ce qui permet ainsi d'améliorer le franchissement des membranes, ainsi que l'absorption par le tractus gastro-intestinal.

Le caractère de lipophilie des esters est d'autant plus élevé que leur poids moléculaire est plus élevé. En d'autres termes, le caractère lipophile des esters obtenus à partir des alcools de formule (I) croît avec le poids moléculaire de l'acide utilisé pour la préparation desdits esters.

Il est nécessaire que les acides utilisés, d'une part, conduisent à des esters susceptibles d'être hydrolysés par l'organisme humain, en libérant la substance active, c'est-à-dire l'alcool de formule (I), d'autre part, soient non toxiques et physiologiquement acceptables, puis-
5 qu'ils sont également libérés dans l'organisme humain.

A titre d'exemples d'esters susceptibles d'être administrés, on peut citer les esters des acides organiques qui répondent aux conditions qui viennent d'être indiquées, notamment les esters choisis dans le groupe comprenant : l'acétate, le propionate, le cyclopentyl propionate, l'hexahydrobenzoate, l'enantate, le succinate, le pivalate.
10

Compte tenu de leurs activités et des traitements pour lesquels ils sont utilisés, les médicaments selon l'invention peuvent être administrés par voie parentérale. A cet effet, ils sont présentés sous forme de solutions stériles ou stérilisables, injectables ou propres à être utilisées, pour la préparation extemporanée de solutions injectables. Ces solutions peuvent être présentées sous forme de solutions huileuses (dans une huile telle que le propylène glycol) ou en suspension dans un excipient approprié, les exemples ne présentant bien entendu aucun caractère limitatif quant à la définition des produits physiologiquement acceptables pouvant être utilisés pour former des solutions injectables.
15
20
25

Les médicaments selon l'invention peuvent également être administrables par d'autres voies ou par voie orale. Administrés par voie orale, ils sont présentés sous des formes très variées : capsules, gélules, solutions, suspensions, sirops, ou par voie topique telle que crème, pommade, lotion, gel, etc.
30

Dans des présentations pharmaceutiques pour administration par voie parentérale, la dose de produit à administrer, par kilogramme de poids du malade, est comprise d'environ 0,5 à environ 25 mg.
35

Par voie orale, la dose unitaire est comprise

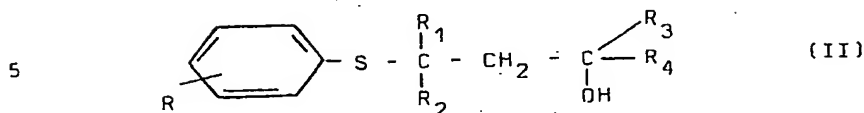
d'environ 10 à environ 500, de préférence de 50 à 250 mg.

Par voie topique, les présentations comportent de 1 à 20 % en poids de la présentation.

Ils constituent également des réactifs de laboratoire particulièrement utiles, à titre de produits de référence, permettant l'étude par comparaison des activités d'autres substances étudiées, notamment pour leurs actions à l'égard des effets qu'ils sont susceptibles d'exercer sur la lipidémie, la cholestérolémie ou les triglycérides.

REVENDICATIONS

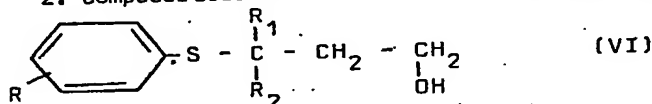
1. Composés de formule (II) :



dans laquelle :

- R représente un hydrogène ou un halogène, notamment le chlore ou le brome ;
- 10 - R_1 représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ou aryle, le cas échéant substitué, notamment par un groupe alcoyle ou alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence méthyle ou méthoxyle ;
- 15 - R_2 représente un hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ;
- R_3 et R_4 indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 20 ou un radical alcoyle ou alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un radical méthyle ou méthoxyle, ou leurs esters correspondants lipophiles, hydrolysables par l'organisme humain et physiologiquement acceptables.

25 2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule suivante :



30 dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées à la revendication 1.

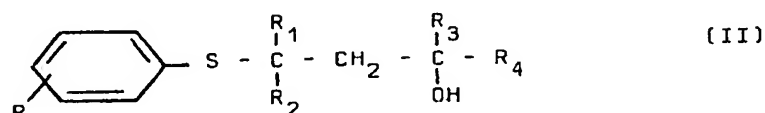
3. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule suivante :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées à la revendication 1.

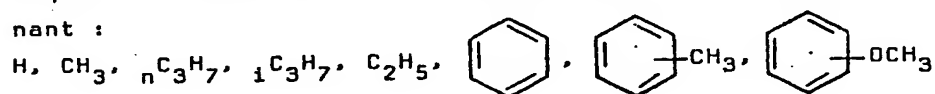
4. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule suivante :

5



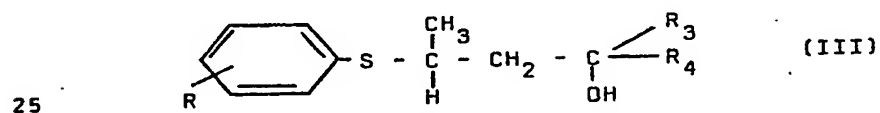
dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations indiquées à la revendication 1, à l'exception, pour R_3 et R_4 , de l'hydrogène.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que les radicaux R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre et pouvant être identiques ou différents, sont choisis dans le groupe comprenant :

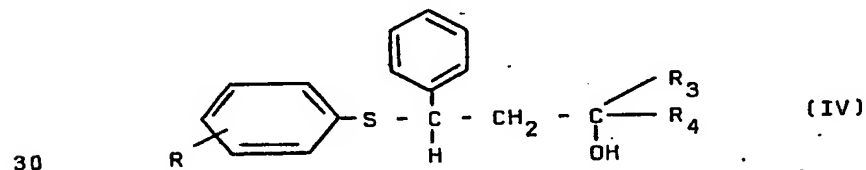


de préférence m-méthyl-phényle ou m-méthoxy-phényle.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, répondant à l'une des formules suivantes :



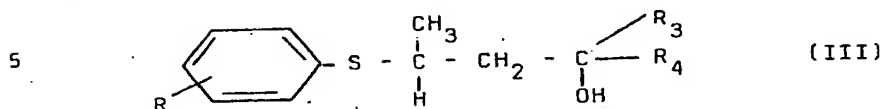
25



30

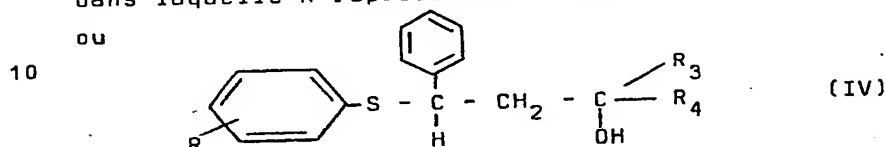
dans lesquelles R , R_3 et R_4 ont les significations indiquées à la revendication 1.

7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce qu'ils répondent à l'une des formules suivantes :



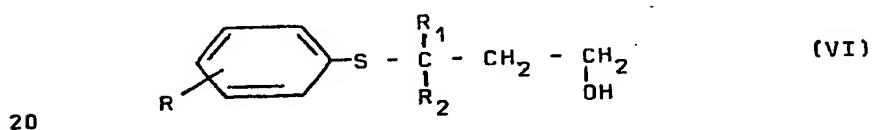
dans laquelle R représente H ou Br ;

ou



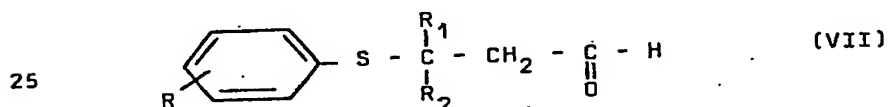
dans laquelle R représente H ou Cl.

8. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant à la formule (VI) :



caractérisé en ce que l'on réduit :

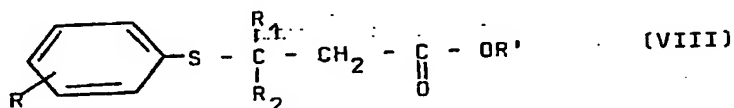
- soit un aldéhyde de formule (VII) :



dans laquelle :

- R, R₁ et R₂ ont la signification indiquée à la revendication 1 ;

30 - soit un ester de formule (VIII) :



dans laquelle :

- R, R₁ et R₂ ont la signification indiquée à la revendication 1,

- R' représente un radical alcoyle ayant par exemple de
5 1 à 5 atomes de carbone.

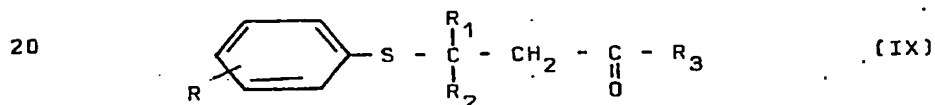
9. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, répondant à la formule (V) :



caractérisé en ce que :

- l'on fait agir un magnésien R₃MgX sur un al-
15 déhyde de formule (VID) ou sur un ester de formule (VIII),
R₃ ayant la signification indiquée à la revendication 1 ;

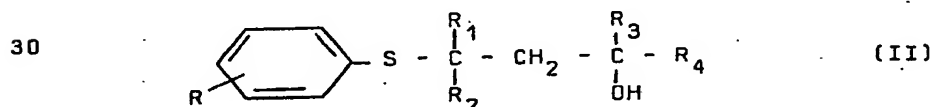
- ou en ce que l'on réduit une cétone de formule (IX) :



dans laquelle :

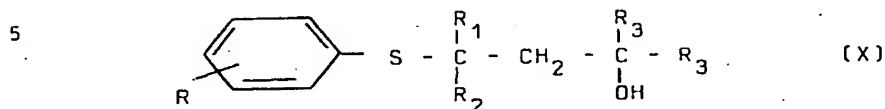
- R, R₁, R₂ et R₃ ont les significations indiquées à la re-
25 vendication 1.

10. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4, répondant à la formule (II) :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées à la revendication 1, à l'exception tant pour R₃ que
35 pour R₄ de l'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un organomagnésien de formule : R₄MgX, dans laquelle R₄ a la signification indiquée à la revendication 1, sur une cétone de formule (IX).

11. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4, répondant à la formule (X) :



dans laquelle on fait réagir un organomagnésien de formule R_3MgX dans laquelle R_3 a la signification indiquée à la revendication 1, à l'exception de l'hydrogène, sur un ester de formule (VIII).

10

12. Compositions pharmaceutiques présentant une activité normolipémiante, caractérisées en ce qu'elles contiennent à titre de substance active, l'un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.